



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Oncocercosis y su relación con la epilepsia.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2020

Autor: Patricia Serna Sánchez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto

ÍNDICE

Tabla de contenido

.....	1
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Epidemiología.....	8
1.2. El Parásito.....	10
1.3. Vector.....	11
1.4. Ciclo biológico	12
1.5. Clínica	13
1.5.1. Manifestaciones cutáneas.....	13
1.5.2. Manifestaciones oculares.....	15
1.5.3. Manifestaciones neurológicas	16
1.6. Inmunopatogénesis	16
1.7. Inmunogenética.....	17
1.8. Diagnóstico	17
1.9. Tratamiento.....	19
1.10. Prevención y control	20
2. OBJETIVOS.....	21
2.1. Objetivo general.....	21
2.2. Objetivos específicos.	21
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
3.1. Diseño.....	21

3.2.	Estrategia de búsqueda	21
3.3.	Criterios de selección.....	22
4.	RESULTADOS y DISCUSIÓN.....	23
4.1.	Asociación entre epilepsia y oncocercosis	23
4.2.	Clínica de la Epilepsia asociada a oncocercosis (EAO).....	25
4.3.	Patogenia de la EAO.....	28
4.4.	Casuística y distribución espacial de la EAO en África	29
5.	CONCLUSIONES.....	33
6.	REFERENCIAS.....	34



RESUMEN

Introducción: La oncocercosis o “ceguera de los ríos” es una enfermedad parasitaria causada por el nematodo de la especie *Onchocerca volvulus* y transmitida por la mosca negra del género *Simulium*. Esta enfermedad presenta como características clínicas problemas cutáneos y oculares, llegando a producir ceguera en muchos casos. Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos se estudia la posibilidad de que personas afectadas por oncocercosis también presenten enfermedad neurológica, entre la que se encuentra la epilepsia.

Objetivos: Revisión bibliográfica acerca de la información disponible sobre la relación existente entre la epilepsia y la oncocercosis. Así como conocer las características de clínica de la epilepsia asociada a la oncocercosis, conocer los mecanismos que llevan a esta asociación entre epilepsia y oncocercosis, describir la casuística de epilepsia y si existen factores de riesgo que pueden ser adjudicados a la oncocercosis y conocer la distribución de los casos de epilepsia y oncocercosis en el mundo.

Métodos: Revisión bibliográfica de la literatura científica del tema de estudio a través de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: MEDLINE, Embase, The Cochrane Library y Web of Science. Junto con páginas web como la OMS o CDC.

Resultados y discusión: La Epilepsia Asociada a Oncocercosis (EAO) se trata de un trastorno neurológico que se caracteriza por aparecer en niños de 3 a 18 años previamente sanos. Frecuentemente observada en África, este tipo de epilepsia se puede diferenciar debido a que los pacientes sufren dos tipos de síntomas: el Síndrome de Nodding y el Síndrome de Nakalanga, es decir, movimientos involuntarios de la cabeza junto con retraso del crecimiento.

Conclusiones: Resulta de vital importancia seguir investigando para conocer la etiología de la EAO y poder tomar las medidas adecuadas para poder poner el tratamiento adecuado y poner fin a esta enfermedad. La mayoría

de casos se encuentran en África, donde el acceso a la mediación es complicado, por lo que la oncocercosis aun supone un problema de salud pública.

Palabras clave: Oncocercosis, epilepsia, África.

ABSTRACT

Introduction: Onchocerciasis or “river blindness” is a parasitic disease caused by the nematode of the *Onchocerca volvulus* species and transmitted by the black fly of the *Simulium* genre. The clinical characteristics of this disease include skin and ocular problems, leading to blindness in many cases. Although the physiopathological mechanisms remain unknown, the possibility that people affected by onchocerciasis also present neurological diseases - including epilepsy -, is under study.

Objective: Bibliographical review of the available information on the existing relationship between epilepsy and onchocerciasis. As well as knowing the clinical characteristics of epilepsy associated with onchocerciasis, knowing the mechanisms that lead to this association between epilepsy and onchocerciasis, describing the casuistry of epilepsy and whether there are risk factors that can be attributed to onchocerciasis and knowing the distribution of epilepsy and onchocerciasis cases in the world.

Methods: Bibliographical review of the scientific literature about study through the main sources and biomedical databases: MEDLINE, Embase, The Cochrane Library and The Web of Science. Together with websites such as WHO or CDC.

Results and discussion: Onchocerciasis-Associated Epilepsy (OAE) is a neurological disorder characterized for appearing previously in healthy children from 3 to 18 year old. Frequently observed in Africa, this type of epilepsy can be discerned by two types of symptoms that patients can suffer: the Nodding Syndrome and the Nakalanga Syndrome or, in other words, involuntary head movements together with a delayed growth.

Conclusion: It is of vital importance to continue with the research to understand the OAE etiology and thus, be able to take the proper measures in order to apply the correct treatment and put an end to this disease. The majority of the cases are located in Africa, where the access to the medication is complicated, and therefore the onchocerciasis still implies a public health problem.

Key words: Onchocercosis, Epilepsy, Africa.



ABREVIATURAS

- **CDC:** Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades
- **DEC:** Dietilcarbamazepina
- **DecS:** Descriptores en Ciencias de la Salud
- **EAO:** Epilepsia Asociada a Oncocercosis
- **ELISA:** Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
- **ETDs:** Enfermedades Tropicales Desatendidas
- **HLA:** Antígeno Leucocitario Humano
- **Ig:** Inmunoglobulina
- **IVM:** Ivermectina
- **L1:** Primera fase larvaria
- **L2:** Segunda fase larvaria
- **L3:** Tercera fase larvaria
- **L4:** Cuarta fase larvaria
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **MesH:** Medical Subject Headings
- ***O. volvulus:*** *Onchocerca volvulus*
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **PCO:** Programa de Control de la Oncocercosis
- **RDC:** República Democrática del Congo
- **SN:** Síndrome de Nodding
- **SNC:** Sistema Nervioso Central

INTRODUCCIÓN.

La oncocercosis, o también conocida como “ceguera de los ríos”, es una infección parasitaria causada por un nematodo de la especie *Onchocerca volvulus* (Bickel, 1982). Esta enfermedad es propagada por la picadura de una mosca negra del género *Simulium* (ver figura 1), que vive y se reproduce cerca de arroyos y ríos de flujo rápido, de ahí el nombre común de ceguera de los ríos¹.

Los vermes adultos generalmente se encuentran en nódulos subcutáneos y tienen una longevidad alrededor de 10-11 años². La hembra produce millones de microfilarias que migran a la piel del huésped³. La infección puede provocar, entre otras manifestaciones, enfermedades de la piel, discapacidad visual e incluso ceguera (ver figura 1), siendo la segunda causa de ceguera en el mundo tras el tracoma⁴.



Figura 1. A la izquierda, persona afectada por *Onchocerca volvulus*. A la derecha, mosca negra del género *Simulium*^{5,6}

1.1. Epidemiología

La oncocercosis se incluye dentro de las denominadas enfermedades tropicales desatendidas (ETDs), lo que dificulta la vida y con ella el trabajo de las personas que la sufren, creando un problema socioeconómico en las zonas endémicas⁷. En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se propuso eliminar 17 ETDs, entre ellas la oncocercosis⁸.

Actualmente, la oncocercosis afecta aproximadamente a 37 millones de personas en África subsahariana y 140.000 en América latina. Estos datos equivalen a que el 99% de las personas infectadas viven en 31 países africanos¹, aunque también podemos encontrar algunos focos aislados en América (Brasil/República Bolivariana de Venezuela)⁹ y el Yemen (ver figura 2)¹⁰.

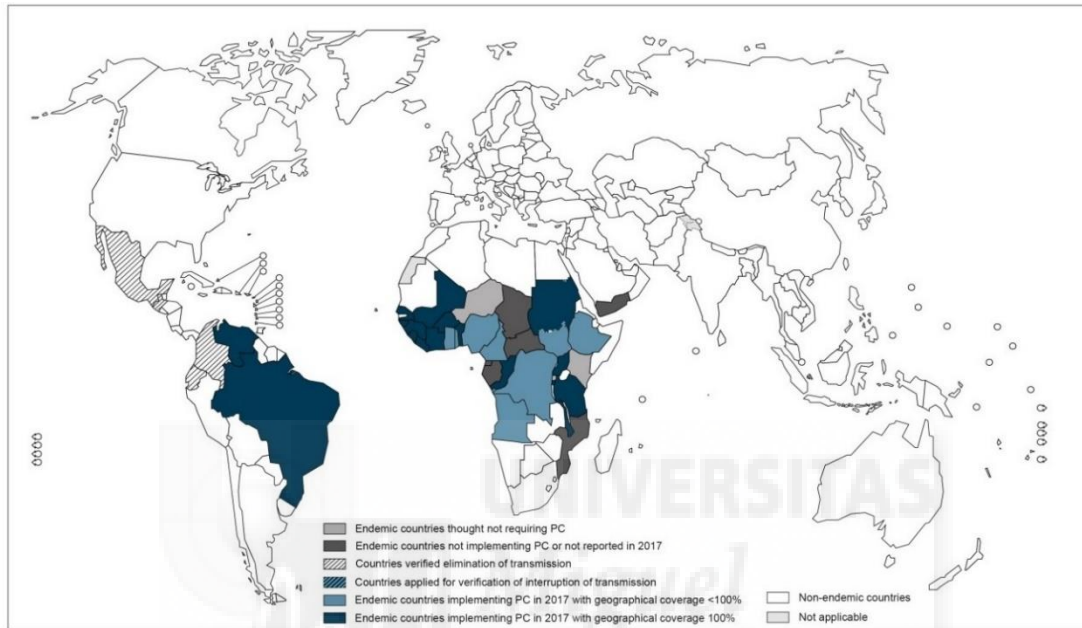


Figura 2. Mapa de distribución de la oncocercosis en el mundo¹¹.

Según estimaciones de la OMS, 198 millones de personas se encuentran viviendo en riesgo de contraer oncocercosis¹². Estimaciones recientes del Global Burden of Disease Study (2015) indican que aproximadamente 15,5 millones de personas viven con oncocercosis, alrededor de 12,2 millones de personas presentan enfermedad de la piel (dermatitis, prurito etc.) y 1,13 millones presentan pérdida de visión. Casi todas las personas afectadas con ambos tipos de síntomas viven en África Subsahariana o Yemen en el Medio Oriente¹³.

La diferencia que presenta la oncocercosis en relación con la carga de enfermedad se debe a la presencia de las moscas negras, ya que hay una mayor carga en ríos de flujo rápido donde se reproducen. También se debe a las diferentes especies de mosca del género *Simulium*¹.

1.2. El Parásito

De forma general, las filarias de importancia médica se pueden clasificar en tres grupos:

- El grupo cutáneo, que incluye *Loa loa*, *O. volvulus*, *Mansonella perstans*, y *Dipetalonema streptocerca*.
- El grupo linfático, en el que encontramos a *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, y *Brugia timori*
- El grupo de cavidades corporales, incluye *Mansonella ozzardi*¹⁴.

O. volvulus es un nematodo del grupo cutáneo perteneciente a la familia Onchocercidae, orden Spirurida de la clase Secernentea. Se trata de gusanos largos y delgados con extremos romos. Estos nematodos pasan por diferentes etapas a lo largo de su vida desde larvas (L1, L2 y L3) a adultos (dioicos), siendo estos últimos los más grandes de todas las etapas¹⁴.

Los machos pueden llegar a medir de 19 a 42 mm, mientras que las hembras pueden llegar a medir de 33 a 50 cm (ver figura 3). Las hembras son ovovíparas y producen miles de microfilarias o larvas de primera etapa (L1)¹⁴.

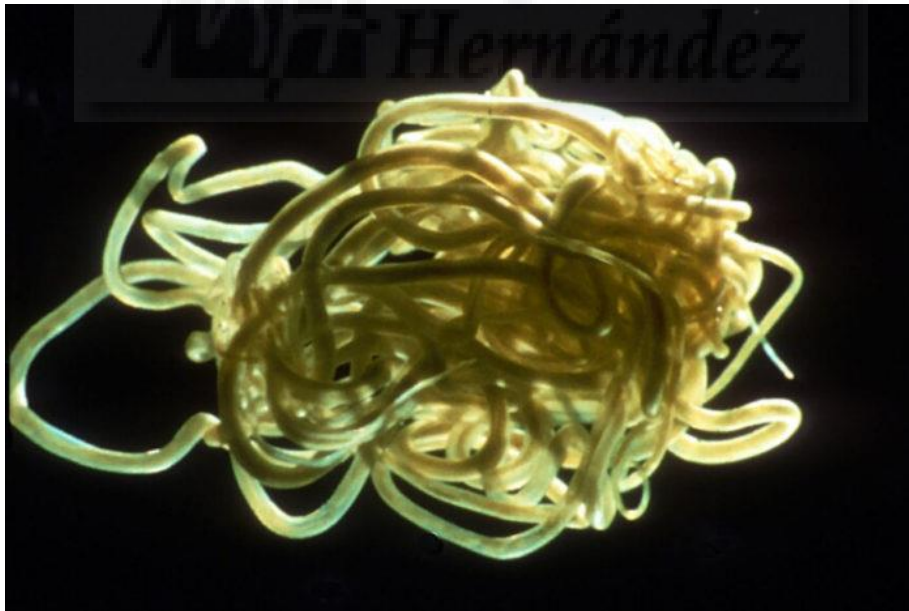


Figura 3. Ovillo de adultos procedente de un nódulo de *O. volvulus*¹⁵.

Las microfilarias de *O. volvulus* pueden medir entre 221 a 287 mm de largos, están desenvainadas y constan de una cabeza ancha espatulada y una cola puntiaguda libre de núcleos (ver figura 4)¹⁶.

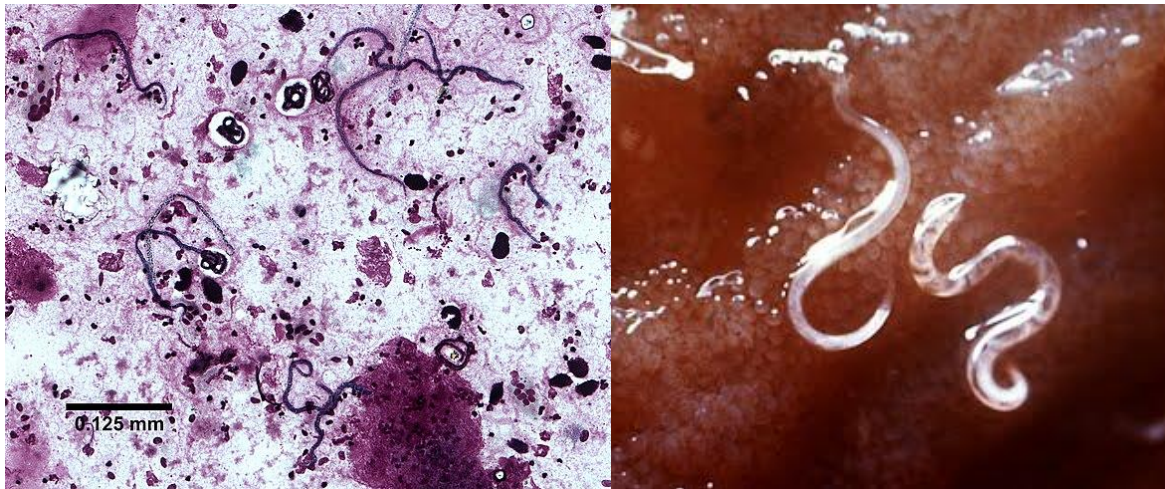


Figura 4. Microfilarias de *Onchocerca volvulus*¹⁷.

1.3. Vector

El vector de *O. volvulus* se trata de un díptero de la familia *Simuliidae* conocido comúnmente como “mosca negra” perteneciente al género *Simulium* sp. Existen varias especies predominantes dentro del género *Simulium* sp. La especie *S. neavei* es común en Etiopía, Tanzania, Uganda y República Democrática del Congo. La especie *S. damnosum* es común en la mayor parte del África¹⁸. En América, los principales vectores son *S. metallicum*, *S. ochraceum* y *S. exiguum*¹⁶.

Estos insectos son de pequeño tamaño (1,5-4 mm de longitud), ojos grandes y un tórax característico ya que presentan una joroba peluda (ver figura 5). La mordedura suele ser dolorosa porque cortan la piel y lamen la sangre acumulada¹⁹.



Figura 5. Imagen de mosca negra *Simulium* sp²⁰.

Generalmente el hábitat de estas moscas negras se encuentra en arroyos o ríos de corriente rápida. Los machos se alimentan de néctar y son solo las hembras las que se alimentan de sangre¹⁶.

1.4. Ciclo biológico

El ciclo biológico de *O. volvulus* ocurre en dos hospedadores diferentes: mosca negra y humanos. Comienza cuando una mosca negra del género *Simulium* infectada, pica e introduce microfilarias de la tercera fase larvaria (L3) en la piel del huésped humano (ver figura 6). Estas larvas sufren una muda y se convierten en larvas L4, migran a los tejidos conectivos subcutáneos y se convierten en filarias adultas. En estos nódulos es donde residen y en los que pueden permanecer hasta 15 años. Algunos nódulos pueden tener numerosos gusanos tanto machos como hembras formando ovillos¹⁴.

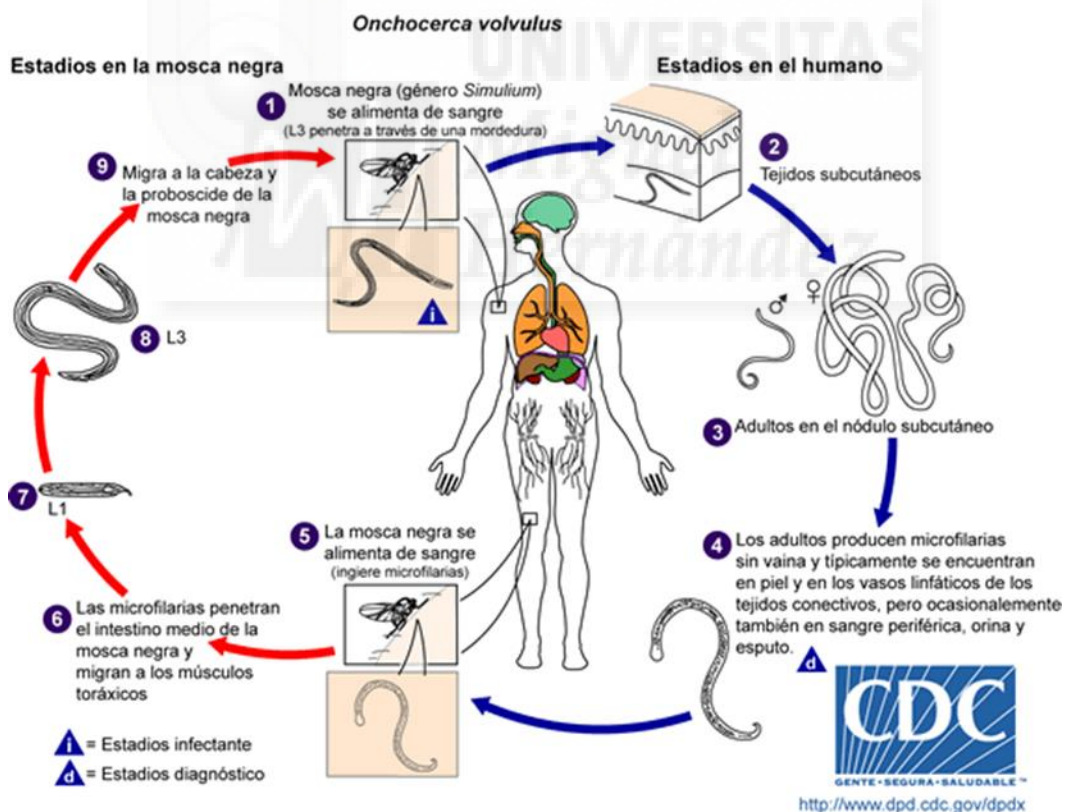


Figura 6. Ciclo biológico de la oncocercosis²¹.

Las filarias adultas se pueden localizar en sangre periférica, orina y esputo, aunque es más común encontrarlas en la piel o vasos linfáticos¹.

La respuesta inflamatoria que provocan las microfilarias en el hospedador es principalmente producida cuando mueren y es entonces cuando tienen lugar las manifestaciones clínicas de la oncocercosis¹. En una persona gravemente infectada suelen morir alrededor de 100.000 microfilarias cada día¹⁶.

Las microfilarias que son ingeridas por las moscas hembras durante una comida de sangre pasan del intestino medio a los músculos torácicos de la mosca a través del hemocele, donde se convierten en larvas de primera etapa (L1) y posteriormente en larvas infecciosas en estadio 3 (L3). A continuación, las larvas infecciosas se dirigen a la probóscide de la mosca para finalmente poder infectar a un nuevo hospedador cuando el insecto pica para alimentarse²². Una vez que entran en el hospedador a través de la piel por la herida producida por el insecto, se convierten en gusanos adultos sexualmente maduros y el ciclo continúa¹⁴.

1.5. Clínica

El primer síntoma de la oncocercosis es una erupción papulosa y pruriginosa por la picadura del vector que aparece principalmente en hombro, caderas y superficies de extensión. Más tarde aparecen otros síntomas como fiebre o artralgia, destacar que aproximadamente el 10% de los pacientes son asintomáticos¹⁶.

La oncocercosis presenta como características clínicas comunes problemas cutáneos y oculares, que incluyen dermatitis pruriginosa, nódulos debajo de la piel y problemas de visión llegando a producir ceguera, de ahí el nombre común de 'ceguera de los ríos'²³.

1.5.1. Manifestaciones cutáneas

Los nemátodos adultos forman nódulos subcutáneos fibrosos ubicados en las prominencias óseas, especialmente en la cresta ilíaca, tuberosidad isquiática, codos y escápula, denominados **oncocercomas** (ver figura 7). Estos se forman por la presencia de proteínas extrañas incluidas en bacterias que desencadena una respuesta inflamatoria²⁴.



Figura 7. La imagen de la izquierda muestra nódulo subcutáneo en espinilla. A la derecha un nódulo en la cresta iliaca^{16,25}.

Se desarrolló un sistema de clasificación gradual para los cambios cutáneos que suceden durante la oncocercosis. Surgieron seis categorías: oncodermatitis papular aguda, oncodermatitis papular crónica, oncodermatitis liquenificada, atrofia, despigmentación e ingre colgante²³.

La **oncodermatitis**, es el síntoma más común de esta enfermedad y se produce como consecuencia de una respuesta inmune contra microfilarias una vez que mueren²⁶. Comienza con una erupción cutánea pruriginosa, sólida y dispersa que se conoce como oncodermatitis papular aguda, si esta no se trata puede desencadenar en una oncodermatitis papular crónica, cuyos síntomas serían una erupción papulomacular pruriginosa, hiperpigmentada y que puede presentar o no excoriación. En este caso el diámetro de la pápula suele ser de al menos 3 mm, mientras que en la oncodermatitis aguda suele ser de 1 mm^{1, 24}.

También puede aparecer lo que se conoce como **piel de leopardo**, ocurre debido a la pérdida de pigmentación incompleta combinado con zonas de pigmentación normal de la piel. Inicialmente aparece como máculas despigmentadas discretas con preservación de los folículos pilosos, con forme avanza, las máculas pueden afectar a una gran parte del cuerpo, sobre todo a las extremidades inferiores^{1,24}.



Figura 8. Oncodermatitis liquenificada en un varón joven a la izquierda y la imagen de la derecha muestra la piel de leopardo en un adulto²⁷.

Durante la oncocercosis crónica, puede ocurrir lo que se conoce como **piel de lagarto** (ver figura 8). Debido a la inflamación recurrente se produce un adelgazamiento de la piel y se produce una destrucción progresiva de las fibras elásticas quedando la piel arrugada¹⁶. También se produce lo que se conoce como **ingle colgante**, debido a que los ganglios linfáticos inguinales y femorales se agrandan y se vuelven fibrosos produciendo una obstrucción linfática en la zona combinada con la piel de cigarrillo^{1,24}.

1.5.2. Manifestaciones oculares

La oncocercosis es conocida como 'ceguera de los ríos', debido a que ocurre una discapacidad visual progresiva con el aumento de la edad. Se produce una infección de la córnea ya que las microfilarias migran a esa zona donde provocan una respuesta inmune cuando mueren. Esta respuesta inmune tiene lugar debido a proteínas de superficie que son liberadas por microfilarias en degeneración, lo que recluta neutrófilos que liberan óxido nítrico, radicales libres de oxígeno y metaloproteínas de matriz que son citotóxicos para las células de la córnea¹.

La inflamación durante un largo periodo de tiempo puede dar lugar a queratitis y escleritis crónica que se asocia con una pérdida progresiva de la claridad corneal y visión periférica¹.



Figura 9. Persona con discapacidad visual debido a oncocercosis²⁸.

1.5.3. Manifestaciones neurológicas

Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos, recientemente se estudia la posibilidad de que personas afectadas por oncocercosis puedan presentar **enfermedad neurológica**²⁹.

La participación neurológica en la oncocercosis incluye tanto el sistema nervioso central como el periférico. Las manifestaciones clínicas constituyen un conjunto de trastornos que van desde el estigmatizante prurito oncocercal hasta la afectación del nervio óptico, la encefalopatía postratamiento o la epilepsia, donde se incluye de Epilepsia Asociada a Oncocercosis (EAO)²⁹.

Sin embargo, aún no se conoce por completo el mecanismo por el cual se llegan a producir estos tipos de patologías. Los conceptos relativamente nuevos de “pruritocepción” o “epilepsia de río” pueden convertirse en futuras áreas de investigación en neurociencia para así poder mejorar las estrategias de control de la oncocercosis²⁹.

1.6. Inmunopatogénesis

Las bacterias endosimbióticas, *Wolbachia*, que se encuentran en la mayoría de las filarias adultas son esenciales para la fertilidad y supervivencia del gusano adulto³⁰. Se ha demostrado que el reclutamiento de neutrófilos por parte de *Wolbachia* alrededor de gusanos hembras adultos confunde la desgranulación de eosinófilos y puede actuar protegiendo a los gusanos adultos del sistema inmunológico del huésped³¹.

El TGF- β se observó preferentemente en la piel de los individuos infectados con oncocercosis "generalizada" o hiporreactiva y se redujo en aquellos pacientes con la forma hiperreactiva de la enfermedad cutánea oncocercal³².

La superóxido dismutasa extracelular secretora de *O. volvulus*, que se encuentra en los productos excretores / secretores de gusanos adultos, puede desencadenar respuestas en sueros de pacientes con oncocercosis, con IgG más altas en sueros de pacientes con oncocercosis hiperreactiva en comparación con aquellos con la forma generalizada³³.

1.7. Inmunogenética

Las variantes de HLA de clase II pueden influir en la susceptibilidad a la infección por *O. volvulus*. La correlación entre las variantes alélicas de HLA-DQA1 y HLA-DQB1 y varias formas de enfermedad cutánea oncocercal se ha documentado previamente en una población nigeriana³⁴, donde se ha obtenido un papel protector del gen DQA1 * 0401 contra la infección por *O. volvulus*, sin embargo, HLA-DQA1 * 0102 y * 0103 parecían representar factores de riesgo de infección y HLA-DQA1 * 0301 un posible alelo de susceptibilidad³⁵.

1.8. Diagnóstico

1.8.1. Detección del parásito en humanos

1.8.1.1. Técnica cutánea

El diagnóstico más común de oncocercosis consiste en cortar un trozo de piel afectada, de unos 3-5 mg para detectar la presencia y el número de microfilarias de *O. volvulus*. Inmediatamente se sumerge ese trozo de piel en cloruro de sodio con un tiempo de incubación de 30 minutos y se coloca bajo un microscopio para así proceder a contar las microfilarias. En el caso de que la muestra salga negativa se realiza una incubación de 24 horas en cloruro de sodio. La sensibilidad para este método puede aumentar si en vez de tomar 2 cortes de piel de la cresta ilíaca, como se hace en la práctica, se toman 6 cortes, pero resulta demasiado invasivo³.

Aunque se trata de un método específico, resulta ser muy invasivo y no es sensible para detectar infecciones leves o tempranas¹⁶.

1.8.1.2. Test de Mazzotti

Esta técnica consiste en administrar dietilcarbamazepina (DEC), este fármaco produce una inhibición de la transmisión neuromuscular en los nematodos por lo que en 2 horas puede producir prurito o inflamación intensa en las áreas donde se encuentran las microfilarias. Pero la DEC también presenta otros muchos efectos perjudiciales como vómitos, hipotensión, albuminuria o raramente puede producir muerte súbita, lo que limita bastante su utilidad³⁶.

1.8.1.3. Reacción en cadena por la polimerasa (PCR)

Estas técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, en comparación con la prueba cutánea nombrada anteriormente tiene mayor sensibilidad en pacientes con infecciones leves. La principal desventaja de esta prueba es su elevado coste³⁶.

La mayoría de los ensayos consisten en la secuencia repetida en tándem del genoma de *O. volvulus* denominada O-150³⁷. Un nuevo ensayo de PCR dirigido al gen de ARNr de *O. volvulus* O-5S, tuvo una especificidad del 100% y demostró ser más sensible que el ensayo de PCR de O-150³⁸.

1.8.1.4. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)

Esta técnica es más sensible y menos invasiva ya que solo es necesario un pinchazo en el dedo para obtener una muestra de sangre. Consiste en reconocer antígenos microfiliarios específicos, pero presenta el problema que no distingue entre infecciones pasadas o actuales, dato bastante importante de conocer en áreas endémicas³⁶.

1.8.2. Detección de anticuerpos: Test serológicos.

Se están desarrollando pruebas para detectar anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra el antígeno de *O. volvulus* (Ov16) en muestras de suero³⁹. Actualmente, existen dos pruebas de diagnóstico rápido que son una prueba de Ov16 única y una prueba que utiliza Ov16 y el antígeno de *W. bancrofti* Wb123 en combinación⁴⁰.

Por otro lado, se ha desarrollado un ensayo con tira reactiva para detectar antígeno oncho-C27 en muestras de lágrimas u orina. La sensibilidad

y especificidad inicial parece buena, y además, la prueba puede completarse en solo 3 horas. Las tiras mantienen la reactividad durante 8 meses a temperatura ambiente¹⁶.

1.9. Tratamiento

1.9.1. Administración farmacológica

El tratamiento de la oncocercosis consiste en la administración de un antihelmíntico, la ivermectina (IVM). Este fármaco se trata de una lactona macrocíclica derivado de la bacteria *Streptomyces avermitilis*⁴¹ y actúa mediante canales de cloruro postsinápticos activados por glutamato que destruyen los parásitos en desarrollo, es decir, reduce la fertilidad de las hembras al paralizar las microfilarias en el útero, por lo que disminuye la producción de nuevas microfilarias pero no mata a los vermes adultos¹. La IVM presenta un excelente perfil de seguridad ya que presenta pocos efectos secundarios⁴¹.

En áreas endémicas, el fármaco se administra cada 3 meses según el grado de síntomas, el cumplimiento del paciente o las limitaciones del costo. En áreas no endémicas, se realiza una única dosis pero dependiendo de los síntomas del paciente se puede repetir cada 3 o 6 meses⁴¹. Además, la IVM también presenta unas favorables características farmacocinéticas, se distribuye ampliamente por el cuerpo, tiene una rápida absorción oral y alta liposolubilidad. Alcanza los niveles plasmáticos máximos a las 3,4-5 horas, su vida media plasmática es de 12 a 66 horas, se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 y su excreción es casi exclusivamente en heces⁴².

El principal inconveniente que presenta la IVM es que no mata a los gusanos adultos por lo que no cura la oncocercosis pero sí que la controla¹. Otro inconveniente es la dosis para cada paciente ya que se prescribe según el peso y la altura de cada persona, lo que dificulta su administración y puede haber casos de infradosificación. El objetivo principal de muchos estudios es establecer un régimen de dosis fija y alta, debido al amplio índice terapéutico que presenta, con el fin de mejorar la distribución y aumentar las tasas de cobertura de las campañas de tratamiento⁴².

Actualmente se estudia la posibilidad de utilizar otros fármacos entre los que encontramos: **sumarina**, actúa contra los gusanos adultos pero presenta numerosos inconvenientes como la toxicidad o la dificultad de administración ya que se trata de inyecciones que se administran dos veces al día durante semanas. Otro fármaco es la **moxidectina**, se encuentra aún en fase de desarrollo pero ha sido muy eficaz en la muerte de microfilarias en estudios con animales¹. Y, por último, encontramos la **doxiciclina**, reduce la vida útil del gusano adulto ya que produce una esterilidad parasitaria al eliminar la bacteria endosimbiótica *Wolbachia*, presente en *O.volvulus*⁴³.

1.9.2. Nodulectomía.

Otro de los tratamientos llevados a cabo en países como Méjico o Guatemala, es la **nodulectomía**. Esta terapia consiste en extirpar los nódulos presentes en los pacientes, sobre todo los de la cabeza, esto reduce la cantidad de microfilarias que se introducen en el ojo pero no hay evidencias que verifiquen que puede prevenir la ceguera⁴².

La extirpación quirúrgica de nódulos junto con la administración de IVM puede ser una terapia útil para tratar la oncocercosis¹⁶.

1.10. Prevención y control

En cuanto a las medidas de prevención y control, en 1974 se creó el Programa de Control de la Oncocercosis (OCP) en África occidental que consistía en un control del vector mediante la pulverización aérea de larvicidas inocuos para el medio ambiente⁴⁴. El problema de esta técnica es la resistencia que se puede crear a los insecticidas, ya que a largo plazo puede suponer una amenaza⁴⁵.

Otra de las técnicas que se utiliza es intentar disminuir la picadura de la mosca negra fue la técnica de “tala y limpieza”, que consiste en eliminar la vegetación a lo largo de los ríos para así interrumpir las actividades de reproducción de la mosca negra⁴⁵.

Es importante utilizar la técnica de “tala y limpieza” junto con la administración de IVM para acelerar la eliminación de la oncocercosis en

entornos endémicos⁴⁵, junto con la utilización de larvicidas en los sitios de reproducción del vector de la enfermedad¹.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión narrativa acerca de la información existente sobre la posible relación entre la parasitosis por *Onchocerca volvulus* y su relación con la epilepsia.

2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Conocer las características de clínica de la epilepsia asociada a la oncocercosis.

2.2.2. Conocer los mecanismos que llevan a esta asociación entre epilepsia y oncocercosis.

2.2.3. Describir la casuística de epilepsia y si existen factores de riesgo que pueden ser adjudicados a la oncocercosis.

2.2.4. Conocer la distribución de los casos de epilepsia y oncocercosis en el mundo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1. Diseño

La realización de este trabajo se basa en la revisión narrativa sobre la literatura científica existente acerca de cómo afecta la oncocercosis en el desarrollo de epilepsia.

3.2. Estrategia de búsqueda

Para iniciar una búsqueda bibliográfica se procedió, vía Internet, a la principal base de datos bibliográfica del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE, a través de PubMed. Además, se han consultado otras páginas web como OMS, Centros para el control y prevención de Enfermedades (CDC) y revistas científicas como ResearchGate, BioMed Central, entre otras.

En primer lugar, se seleccionaron una serie de palabras clave a través de una búsqueda por Descriptores en Ciencia de la Salud (DeCS). Estos descriptores, que actúan como lenguaje único de indización, nos permiten centrar la búsqueda en un concepto determinado evitando así caer en palabras similares con significado diferente. Después se procedió a concretar los Medical Subject Heading (MeSH) utilizados en el trabajo: “Onchocerciasis”, “epilepsy”, “*Onchocerca volvulus*”.

3.3. Criterios de selección

En cuanto a los criterios de selección de artículos, se consultó la manera en la que afecta la enfermedad de oncocercosis en el desarrollo de epilepsia y su casuística en el mundo.

Se procedió a seleccionar aquellos estudios que cumplieran los siguientes criterios: se podía obtener el texto completo de manera gratuita, que estuvieran publicados en inglés o castellano y en cuanto a los filtros utilizados fueron aquellos cuya población de estudio estuviera relacionada con humanos.

Para obtener un mayor número de estudios relacionados con el tema tratado, se realizó una búsqueda secundaria en las referencias bibliográficas de cada uno de los artículos primarios para así obtener artículos que contengan información sobre cómo afecta la oncocercosis en el desarrollo de la epilepsia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En cuanto a la epilepsia, se trata de un trastorno estructural o funcional de la fisiología normal del cerebro que puede causar convulsiones. Delimitando la definición de convulsión a las que acontecen, al menos, dos convulsiones no provocadas en un mínimo de 24 horas^{46,47}.

Las infecciones producidas en el Sistema Nervioso Central (SNC) es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de la epilepsia⁴⁶.

4.1. Asociación entre epilepsia y oncocercosis

Desde 1990, se fue observando la existencia de una mayor prevalencia de epilepsia en zonas de África endémicas de oncocercosis en comparación con las zonas que se encuentran libres de oncocercosis⁴⁸.

Se realizó un estudio entre la relación de la oncocercosis y el desarrollo de una sospecha de epilepsia. El estudio consistió en medir las densidades de microfilarias mediante punción cutánea corneoescleral en niños de 25 aldeas de Camerún. Durante el seguimiento en 2017, en siete de esas 25 aldeas, se determinó epilepsia en un 85% de los pacientes encuestados en esos pueblos a principios de la década de 1990. No solo un corte de piel positivo se asoció con el riesgo de epilepsia sino que también hubo una relación dosis-respuesta entre la densidad de microfilarias a nivel individual y comunitario y el riesgo de epilepsia⁴⁹.

En 2013, se llevó a cabo un estudio en que se comparaban 3 poblaciones africanas, Sudán del Sur, Uganda y República Democrática del Congo (RDC)⁵⁰.

Se visitaron las 3 regiones, en Sudán del Sur se realizó una encuesta domiciliaria para evaluar la prevalencia de epilepsia, en Uganda la información se recopiló a través de una revisión de la literatura y los informes publicados y en la RDC se entrevistaron a los pacientes⁵⁰.

En Sudán del Sur, concretamente en la aldea de Mvolo, se llevó a cabo un seguimiento de casos y controles para estimar la prevalencia de epilepsia. Se encontró que la prevalencia de epilepsia era elevada (16,7%), ya que

muchos niños presentaban Síndrome de Nodding (SN) (28/168) y lesiones debido a ataques epilépticos. Esta aldea se encuentra ubicada a 700 metros del río Naam, río de flujo rápido al que acude mucha gente durante la temporada de pesca y que se encuentra infestado de mosca negra de la especie *S. damnosum*. Esta zona estaba tratada con dosis anuales de IVM desde 1996, pero el tratamiento se interrumpió varias veces debido a períodos de conflicto. Se comprobó que siguen apareciendo casos de epilepsia en Mvolo y la cobertura de IVM es muy baja⁵⁰.

En la RDC, concretamente en el distrito de Bas-Uélé, la epilepsia es endémica debido a que las aldeas se encuentran ubicadas cerca de ríos de flujo rápido infestados de mosca negra. La mayoría de casos de epilepsia presentaban convulsiones generalizadas sin asentar, pero con retraso mental. De los 161 niños menores de 18 años evaluados, 5 padecían epilepsia y el 7,9% de las muertes fueron causadas por epilepsia⁵⁰.

En Uganda, sin embargo, alrededor del año 2000, la incidencia de epilepsia se vio aumentada cuando durante la guerra la población se vio obligada a trasladarse a campamentos de desplazados situados cerca de ríos de flujo rápido infestados de mosca negra. Desde 2008, se ha observado que el número de casos de SN ha ido disminuyendo ya que como tratamiento conminan la administración de IVM con el control de vectores⁵⁰.

	Uganda	Sudán del Sur	RDC
Tribus	Acholi	Moro y dinka	Bowa, Zande, Lokele, Kango y otras
Prevalencia de las formas de epilepsia	2,9%, año 2010	9%, año 2013	2,3%, año 2014
Prevalencia del SN	0,68% de casos en niños de 5 a 18 años	No se evaluó la prevalencia exacta pero es alta, ya que la de epilepsia es elevada	No hay casos confirmados de SN, solo casos sospechosos similares a SN
Incidencia de SN/epilepsia	Casos nuevos muy limitados de SN	Todavía nuevos casos de SN/epilepsia	Incidencia estable de nuevos casos de epilepsia

Distribución IVM	Dos veces al año, no se distribuye durante la guerra	Una vez al año, cobertura baja. No se distribuye durante la guerra	Una vez al año, interrumpido en 2004. No se distribuye durante la guerra
Prevalencia oncocercosis	Decreciente	No conocida	Decreciente
Ecología	Bosque de la sabana		Bosque tropical

Tabla 1. Estado de la epilepsia en regiones endémicas de oncocercosis⁵⁰.

El SN y las epidemias de epilepsia tanto en Sudán del Sur como en Uganda se produjeron en regiones hiperendémicas de oncocercosis. En Sudán del Sur se observa que existe una epidemia de epilepsia y SN en curso, mientras que en Uganda la epidemia parece haber disminuido (ver tabla 1) ya que no se han notificado nuevos casos de SN desde 2013. Queda por demostrar si la distribución de IVM y las intervenciones de control de la mosca negra dieron como resultado una disminución de los casos de SN en Uganda⁵⁰.

En el distrito de Bas-Uélé de la República Democrática del Congo, la epilepsia también parece ser un importante problema de salud pública. Los datos muestran una prevalencia de epilepsia entre el 2 y el 6% en muchas aldeas ubicadas cerca de ríos de corriente rápida (ver tabla 1). Es importante destacar que no toda la epilepsia está asociada a oncocercosis por lo que habría que descartar otras causas, como la cisticercosis⁵⁰.

En 2015, aproximadamente 117.000 personas presentaban EAO en áreas endémicas donde ya se había informado o sospechado sobre la relación entre epilepsia y oncocercosis. Por otro lado, alrededor de 264000 personas presentaban EAO en áreas endémicas donde nunca han estado controladas⁴⁸.

4.2. Clínica de la Epilepsia asociada a oncocercosis (EAO)

Se ha observado que existe una alta prevalencia e incidencia de epilepsia en áreas endémicas de oncocercosis, por ello, se habla de Epilepsia Asociada a Oncocercosis (EAO)¹.

La EAO se puede diferenciar de una epilepsia asociada a otros factores ya que presenta una forma peculiar de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, el **síndrome de cabeceo** o **Síndrome de Nodding (SN)** (ver figura 10)⁵¹.



Figura 10. Ambos adolescentes tienen la misma edad, el más pequeño presenta SN⁵².

El SN se trata de un trastorno de la epilepsia que se caracteriza por la caída repetitiva e involuntaria de la cabeza, de 10 a 20 veces por minuto durante un tiempo de 2 a 5 minutos⁵². Aparece comúnmente en niños y adolescentes entre 3 a 18 años previamente sanos residentes en zonas endémicas de oncocercosis, frecuentemente en África⁵³ y suelen ocurrir al despertarse o mientras comen⁵¹. A parte del SN, los casos pueden desencadenar otro tipo de convulsiones, principalmente convulsiones tónico-clónicas. Estas convulsiones dan lugar a movimientos clónicos y mioclónicos que evolucionan a una extensión tónica de los músculos seguida de una contracción clónica⁵⁴.

A medida que la EAO avanza con la edad el síndrome del cabeceo se sustituyen por estas convulsiones tónico-clónicas⁴⁷.

En algunos casos, puede apreciarse un cuadro clínico que se conoce como el **Síndrome de Nakalanga**, cuyos signos físicos observados más frecuentemente son: retraso en el crecimiento, retraso mental, retraso del desarrollo sexual, deformación facial y un síntoma menos común pero que a menudo aparece son las convulsiones epilépticas generalizadas^{1,52}.

En el sur de Sudán, concretamente en el área de Maridi, se realizó un estudio en niños con epilepsia donde se visitaron 44 aldeas, estas aldeas se ubican cerca de una presa que da lugar a criaderos de mosca negra. Mediante un examen clínico específico para verificar si el paciente padecía epilepsia o no

se incluyeron un total de 421 hombres y 315 mujeres, lo que verifica que aparece por igual en ambos sexos, con una media de edad de 18 años y se obtuvieron los siguientes resultados: la media de edad de aparición de las convulsiones fue de 10 años, ya que 647 pacientes desarrollaron sus primeras convulsiones entre los 3 a los 18 años y solo 30 comenzaron con convulsiones antes de los 3 años (ver tabla 2). El número de nuevos casos de epilepsia aumentó notablemente a partir del año 2000 (ver figura 11)⁴⁷.

	Epilepsia sin asintir	Asintiendo solo con convulsiones	Asintiendo con cabeza y convulsiones	Número total de personas con epilepsia
Edad media de inicio	11	7	9	10
0-9 años	136(35,8%)	55(76,4%)	145(56,6%)	336(47,5%)
10-19 años	216(56,8%)	17(23,6%)	110(43%)	343(48,4%)

Tabla 2. Edad de aparición de los diferentes tipos de epilepsia⁴⁷.

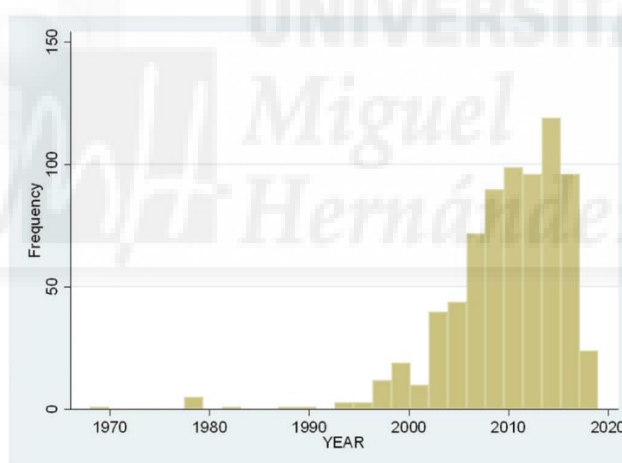


Figura 11. Números de casos de epilepsia de nueva aparición a lo largo del tiempo⁴⁷.

Debido a la falta de información para poder relacionar la epilepsia con la oncocercosis, se utilizó una definición para diagnosticar a las personas con EAO: “*persona previamente sana que ha desarrollado epilepsia sin una causa obvia entre la edad de 3 a 18 años*”. Esta definición no es completamente fiable ya que, aunque es verdad que la EAO aparece en personas sanas de edades tempranas, no se tienen en cuenta todas las formas de epilepsia infantiles que ocurren en el mundo, por lo que faltaría información para completarla⁵².

4.3. Patogenia de la EAO

Aunque aún no se ha descrito cómo *O. volvulus* puede desencadenar ataques de epilepsia, sí que parece que existe una relación causal entre ambos⁴⁸, sobre todo en zonas con elevada carga parasitaria⁵¹.

La aparición de epilepsia en edades tan tempranas puede deberse a que el desarrollo continuo del cerebro o el sistema inmunológico en desarrollo haga que los niños sean más vulnerables a la infección por *O. volvulus*⁵⁶. También se ha verificado que la tasa de incidencia de epilepsia en niños infectados por *O. volvulus* es mucho mayor en aquellos cuyos cortes de piel analizados presentaban grandes cantidades de microfilarias⁵⁷.

Se ha intentado detectar microfilarias de *O. volvulus* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas que habitaban en áreas endémicas de oncocercosis. Para ello, se estudió la posibilidad de que las microfilarias de *O. volvulus* pudieran migrar desde la piel hasta la sangre a través del sistema linfático, que pudieran pasar de la sangre a la orina a través de las paredes de los capilares glomerulares y, por tanto, que las microfilarias pudieran pasar al LCR a través de las paredes de los capilares del plexo coroideo. Pero el resultado no fue el esperado, ya que sí que se observaron microfilarias móviles durante el examen directo de las primeras gotas de LCR pero en las muestras posteriores observadas mediante microscopía óptica no llegó a detectarse ninguna microfilarias en la preparación. Por lo que las microfilarias de las primeras muestras pudieron deberse a la contaminación de la piel durante el procedimiento de la punción lumbar para extraer el LCR. Por tanto, con la evidencia disponible hasta la fecha, no se apoya la teoría de que la EAO sea causada por una invasión persistente de microfilarias de *O. volvulus* en el sistema nervioso central, por lo que es necesario seguir investigando cómo es posible que la oncocercosis pueda llegar a desarrollar epilepsia⁵⁴.

Estudios han supuesto que el SN puede ser debido a una reacción autoinmune entre proteínas presentes en las estructuras neuronales y proteínas en *O. volvulus*⁵⁷. Mediante ELISA se detectó que en LCR de pacientes con SN había mayor cantidad de anticuerpos contra leiomodina-1, proteína que se expresa en el SNC y en las neuronas, en comparación con

pacientes no afectados por el SN. Se encontró una similitud entre una proteína presente en *O. volvulus*, denominada tropomiosina, y la leiomodina-1, lo que demuestra que existe una asociación entre el SN y la infección por *O. volvulus*. Sin embargo, no todos los pacientes con SN tenían anticuerpos contra leiomodina-1, por lo que este síndrome puede no deberse a un solo anticuerpo, si no tener anticuerpos contra otras proteínas neuronales⁵⁵. A pesar de estos hallazgos, aún se desconoce la etiología del SN⁵³.

Es importante dar una explicación clara sobre cómo puede llegar a desarrollarse la epilepsia, sobre todo para ayudar a reducir las percepciones erróneas de muchos pueblos endémicos que definen a la persona con epilepsia como maldita o contagiosa¹.

4.4. Casuística y distribución espacial de la EAO en África

En general, la prevalencia de epilepsia en África es mucho más alta, alrededor del 26% más, en comparación con Asia, Europa o América del Norte. Esto puede deberse debido a varios factores, como privaciones socioeconómicas o zonas rurales con acceso limitado a instalaciones sanitarias asequibles y de alta calidad⁴⁸.

La mayor prevalencia de EAO la podemos encontrar en el norte y oeste de Uganda, en el área de Mahenge en Tanzania y en Sudán del Sur, regiones endémicas de oncocercosis⁵⁸.

4.4.1. Cálculo de la EAO en África Subsahariana

Para calcular prevalencia de EAO se recurre a las áreas donde se ha informado o sospechado de EAO, es decir, áreas donde anteriormente habían estado bajo el mandato del Programa de Control de la Oncocercosis (PCO)⁴⁸.

En primer lugar, se estima el número de casos prevalentes de EAO antes del inicio de la administración de IVM, para ello se relaciona la prevalencia de microfilarias cutáneas de *O. volvulus* y la epilepsia a nivel comunitario sin especificar su causa. Se eliminó del análisis los casos de epilepsia en áreas donde no existía prevalencia de microfilarias de *O. volvulus*⁴⁸.

Respecto a la prevalencia de nódulos palpables en varones adultos en África antes de comenzar con el PCO, se observa que la mayor prevalencia de oncocercosis se concentra en 19 áreas de 9 países entre los que encontramos, Tanzania, Camerún, Nigeria, Burundi, Benin, Uganda, República Centroafricana, Sudán del Sur y República Democrática del Congo (ver figura 12)⁴⁸.

Para el cálculo del número de casos de EAO previo al control, se multiplicó la prevalencia de EAO de un área por el tamaño de la población en riesgo, asumiendo que la densidad de la población es homogénea en todas partes⁴⁸.

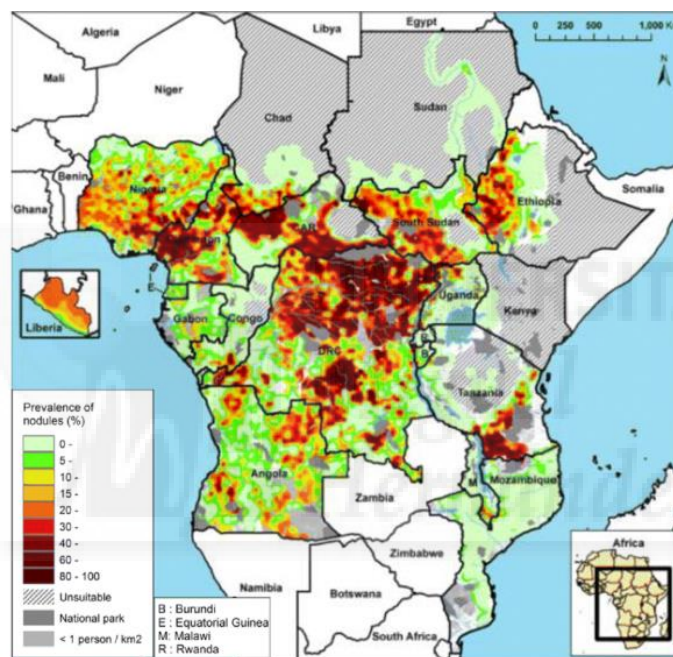


Figura 12. Mapa de prevalencia estimada de nódulos palpables antes del control de los 20 países por el APOC⁴⁸.

En 1995, la población total de esas 19 áreas era de aproximadamente 90 millones de personas. Teniendo en cuenta que las 19 áreas estudiadas recibieron tratamiento con IVM entre 1999 y 2012, se predijo que el número total de casos de EAO en esas áreas fue de aproximadamente 93.000. Si además añadimos las áreas donde aún no ha sido investigada la prevalencia de EAO, los casos serían 205.000, por lo que habría un total de 298.000 casos prevalentes de EAO (ver tabla 3)⁴⁸.

Aproximadamente el 61,5% de todos los casos de EAO se localizaron en áreas hiperendémicas de oncocercosis, el 28,3% en áreas mesoendémicas y

solo el 9,8% en áreas hipoendémicas⁴⁸. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de asociación y densidad de microfilarias en sangre propuesta por Chesnais y colaboradores⁴⁹.

Por otro lado, en 2015 el número de casos de EAO creció debido a un crecimiento de la población. Hubo aproximadamente 117.000 casos de EAO. Además, si se incluyesen las áreas donde aún no se ha investigado la presencia de EAO, los casos aumentan a 264.000, hablando de un total de 381.000 casos prevalentes de EAO (ver tabla 3)⁴⁸.

		1995	2015
Áreas donde se sospecha la presencia de EAO	Nº de casos	93.000	117.000
	Población total	9.214.000	15.821.000
Áreas donde aún no se ha investigado la presencia de EAO	Nº de casos	205.000	264.000
	Población total	81.116.000	139.282.000
Total	Nº de casos	298.000	381.000
	Población total	90.330.000	155.103.000

Tabla 3. Número de casos de EAO con intervalos de confianza del 95% en zonas de África⁴⁸.

Existen algunas limitaciones en estos datos debido a que en estas encuestas se utiliza la palpación de nódulos que es menos sensible en comparación con los cortes de piel. Otra limitación podría ser que para el cálculo del número de casos de EAO se asume que la densidad de la población es homogénea en todas partes. Aunque existe este tipo de limitación, estos datos nos hacen avanzar hacia la cuantificación de la carga de EAO que podemos esperar a día de hoy⁴⁸.

Mmbando y colaboradores presentaron datos que indicaban que en focos de oncocercosis, la prevalencia de SN podía estar relacionada con la de oncocercosis de la misma manera que con la epilepsia en general. Debería evaluarse más a fondo una definición para identificar la proporción de epilepsia que es inducida por oncocercosis y así poder diferenciarla de la epilepsia que es producida por otras causas⁵¹.

También destacar que el uso de la resonancia magnética habría sido útil para diferenciar la epilepsia de otras causas, como la neurocisticercosis o

causas no infecciosas. Otros investigadores han propuesto que la neurocisticercosis podría ser la verdadera culpable en algunos casos de lo que se cree que es EAO, porque *Taenia solium* es coendémica con *O. volvulus* en gran parte del África subsahariana⁵⁹.



5. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión narrativa se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. La EAO se caracteriza principalmente por el Síndrome de Nodding y el Síndrome de Nakalanga.
2. La EAO aparece en personas de 3 a 18 años, previamente sanos y residentes en zonas endémicas de oncocercosis.
3. La EAO no es causada por una invasión persistente de microfilarias de *O. volvulus* en el sistema nervioso central ya que no se han encontrado en el LCR.
4. Se desconocen los mecanismos por los cuales las personas infectadas por *O. volvulus* pueden llegar a desarrollar epilepsia.
5. El SN puede deberse a una reacción autoinmune entre proteínas presentes en las estructuras neuronales y proteínas en *O. volvulus*.
6. La transmisión de la oncocercosis no se encuentra totalmente controlada y supone un problema de salud pública.
7. La mayoría de casos de EAO se encuentra en África subsahariana, concretamente en zonas próximas a ríos de flujo rápido donde se concentran grandes cantidades de moscas negras.

6. REFERENCIAS.

1. Hotterbeekx A, Namale Ssonko V, Oyet W, Lakwo T, Idro R. Neurological manifestations in *Onchocerca volvulus* infection: A review. *Brain Res Bull.* 2019; 145(August 2018): 39–44.
2. Plaisier AP, Oortmarssen GJV, Remme JHF, Alley ES, Habbema JDF. The Risk and dynamics of onchocerciasis recrudescence after cessation of vector control. *Bulletin of the World Health Organization.* 1991; 69(2):169-178.
3. Remme JHF, World Health Organization. The Global Burden of Onchocerciasis in 1990. *World Health.* 2004; 1–26.
4. OMS. Onchocerciasis [Internet]. WHO. World Health Organization; disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>
5. Africa Health Organization. *Hoja informativa sobre la oncocercosis / Organización Africana de la Salud.* Retrieved November 14, 2020, from <https://aho.org/fact-sheets/onchocerciasis-fact-sheet/>
6. Webster R. *Fotos Aleatorias.* Retrieved November 14, 2020, from <https://xpda.com/bugs/pic.aspx?fname=P1370234a.jpg>
7. Kim YE, Remme JHF, Steinmann P, Stolk WA, Rongou JB, Tediosi F. Control, Elimination, and Eradication of River Blindness: Scenarios, Timelines, and Ivermectin Treatment Needs in Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(4): 1–19.
8. World Health Organization. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: A roadmap for implementation. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2012; 1–42.
9. Elimination of onchocerciasis in the WHO Region of the Americas: Ecuador's progress towards verification of elimination. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014; 89(37):401-5.
10. Mahdy MAK, Abdul-Ghani R, Abdulrahman TAA, Al-Eryani SMA, Al-Mekhlafi AM, Alhaidari SAA, et al. *Onchocerca volvulus* infection in Tihama region - west of Yemen: Continuing transmission in ivermectin-targeted

- endemic foci and unveiled endemicity in districts with previously unknown status. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(3): e0006329.
- 11.OMS. Onchocercosis [Internet]. WHO. World Health Organization; disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/onchocerciasis>
 - 12.World Health Organization Progress report on the elimination of human onchocerciasis, 2016–2017. *Wkly. Epidemiol. Rec*. 2017; 92:681–694.
 - 13.Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet*. 2016; 388(10053):1545-1602.
 - 14.Queenan JT, Veeck LL, Muasher SJ. Clinical and laboratory aspects of cryopreservation. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 1995; 13(1):64–71.
 - 15.Choi YJ, Tyagi R, McNulty SN, Rosa BA, Ozersky P, Martin J, et al. Diversidad genómica en *Onchocerca volvulus* y su endosimbionte de *Wolbachia* . *Microbiología de la naturaleza*. 2016.
 - 16.Ul Bari A, Rahman SB. Onchocerciasis: A review of a filarial disease of significant importance for dermatologists and ophthalmologists. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2017; 17(1): 32–35.
 - 17.Yale Peabody Museum of Natural History. *Onchocerca volvulus* Leuckart, 1893 - YPM IZ 095356. Retrieved November 14, 2020, from <https://collections.peabody.yale.edu/search/Record/YPM-IZ-095356>
 - 18.Hendy A, Krüger A, Pfarr K, De Witte J, Kibweja A, Mwingira U, et al. The blackfly vectors and transmission of *Onchocerca volvulus* in Mahenge, south eastern Tanzania. *Acta Tropica*. 2018; 181(January): 50–59.
 - 19.Krueger A. Guide to blackflies of the *Simulium damnosum* complex in eastern and southern Africa. *Med Vet Entomol*. 2006; 20:60-75.
 - 20.CDC. Onchocercosis [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/>
 - 21.CDC. Biología [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/biology.html#biology.html#>

22. Lustigman S, Makepeace BL, Klei TR, Babayan SA, Hotez P, Abraham D, et al. *Onchocerca volvulus*: The Road from Basic Biology to a Vaccine. *Trends in Parasitology*. 2018; 34(1), 64–79.
23. Murdoch ME, Hay RJ, Mackenzie CD, Williams JF, Ghalib HW, Cousens S, et al. A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis. *Br J Dermatol*. 1993; 129(3):260-9.
24. Maso MJ, Kapila R, Schwartz RA et al. Cutaneous onchocerciasis. *Int J Dermatol*. 1987; 26: 593-6
25. Scott Smith D. *Oncocercosis (ceguera de los ríos): antecedentes, fisiopatología, epidemiología*. Retrieved November 14, 2020, from <https://emedicine.medscape.com/article/224309-overview>
26. Hay RJ, Mackenzie CD, Guderian R, Noble WC, Proano JR, Williams JF. Onchodermatitis--correlation between skin disease and parasitic load in an endemic focus in Ecuador. *Br J Dermatol*. 1989; 121(2):187-98.
27. Onchocerciasis: A review of a filarial disease of significant importance for dermatologists and ophthalmologists. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2007; 17(1):32-35.
28. OMS. *Oncocercosis (ceguera de los rios)* [Internet]. WHO. World Health Organization; disponible en: https://www.who.int/health-topics/onchocerciasis#tab=tab_1
29. Njamnshi A, Zoung-Kanyi Bissek A, Etya'ale D. Onchocerciasis: Neurological Involvement. *Negl Trop Dis and Cond of the Nerv Syst*. 2014; 147-164.
30. Kwarteng A, Ahuno ST, Akoto FO. Killing filarial nematode parasites: role of treatment options and host immune response. *Infect Dis Poverty*. 2016; 5(1):86.
31. Hansen RD, Trees AJ, Bah GS, Hetzel U, Martin C, Bain O, Tanya VN, et al. Worm's best friend: recruitment of neutrophils by *Wolbachia* confounds eosinophil degranulation against the filarial nematode *Onchocerca ochengi*. *Proc Biol Sci*. 2011; 278(1716):2293-302.
32. Korten S, Hoerauf A, Kaifi JT, Büttner DW. Low levels of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and reduced suppression of Th2-mediated

- inflammation in hyperreactive human onchocerciasis. *Parasitology*. 2011; 138(1):35-45.
33. Ajonina-Ekoti I, Ndjonka D, Tanyi MK, Wilbertz M, Younis AE, Boursou D, et al. Functional characterization and immune recognition of the extracellular superoxide dismutase from the human pathogenic parasite *Onchocerca volvulus* (OvEC-SOD). *Acta Trop*. 2012; 124(1):15-26.
34. Murdoch ME, Payton A, Abiose A, Thomson W, Panicker VK, Dyer PA, et al. HLA-DQ alleles associate with cutaneous features of onchocerciasis. The Kaduna-London-Manchester Collaboration for Research on Onchocerciasis. *Hum Immunol*. 1997; 55(1):46-52.
35. De Angelis F, Garzoli A, Battistini A, Iorio A, De Stefano GF. Genetic response to an environmental pathogenic agent: HLA-DQ and onchocerciasis in northwestern Ecuador. *Tissue Antigens*. 2012; 79(2):123-9.
36. Boatman BA, Toe L, Alley ES, et al. Diagnostics in onchocerciasis: future challenges. *Ann Trop Med Parasitol*. 1998; 92: 41-5.
37. Prince-Guerra JL, Cama VA, Wilson N, Thiele EA, Likwela J, Ndakala N, et al. Comparison of PCR Methods for *Onchocerca volvulus* Detection in Skin Snip Biopsies from the Tshopo Province, Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 98(5):1427-1434.
38. Mekonnen SA, Beissner M, Saar M, Ali S, Zeynudin A, Tesfaye K, et al. - 5S quantitative real-time PCR: a new diagnostic tool for laboratory confirmation of human onchocerciasis. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1):451.
39. World Health Organization . Guidelines for Stopping Mass Drug Administration and Verifying Elimination of Human Onchocerciasis: Criteria and Procedures. WHO Press; Geneva, Switzerland: 2016.
40. Steel C, Golden A, Stevens E, Yokobe L, Domingo GJ, de los Santos T, et al. Rapid Point-of-Contact Tool for Mapping and Integrated Surveillance of *Wuchereria bancrofti* and *Onchocerca volvulus* Infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2015; 22(8):896-901.
41. Baraka OZ, Mahmoud BM, Ali MM, et al. Ivermectin treatment in severe asymmetric reactive onchodermatitis (sowda) in Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995; 89: 312-5.

42. Muñoz J, Ballester MR, Antonijoan RM, Gich I, Rodríguez M, Colli E, et al. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018; 12(1): 1–16.
43. Debrah A.Y., Mand S., Marfo-Debrekyei Y., et al. Assessment of microfilarial loads in the skin of onchocerciasis patients after treatment with different regimens of doxycycline plus ivermectin. *Filaria J*. 2006; 5: 1-9.
44. Tekle AH, Zouré HGM, Noma M, Boussinesq M, Coffeng LE, Stolk WA, et al. Progress towards onchocerciasis elimination in the participating countries of the African Programme for Onchocerciasis Control: Epidemiological evaluation results. *Infectious Diseases of Poverty*. 2016; 5(66).
45. Smith ME, Bilal S, Lakwo TL, Habomugisha P, Tukahebwa E, Byamukama E, et al. Accelerating river blindness elimination by supplementing MDA with a vegetation “slash and clear” vector control strategy: a data-driven modeling analysis. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):1–13.
46. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander J W, et al. Infections, inflammation and epilepsy HHS Public Access. In *Acta Neuropathol*. 2016; 131(2).
47. Colebunders R, Abd-Elfarag G, Carter JY, Olore PC, Puok K, Menon S, et al. Clinical characteristics of onchocerciasis-associated epilepsy in villages in Maridi County, Republic of South Sudan. *Seizure*. 2018; 62: 108–115.
48. Vinkeles Melchers NVS, Mollenkopf S, Colebunders R, Edlinger M, Coffeng LE, Irani J, et al. Burden of onchocerciasis-associated epilepsy: First estimates and research priorities. *Infectious Diseases of Poverty*. 2018; 7(1): 1–12.
49. Chesnais CB, Nana-Djeunga HG, Njamnshi AK, et al. The temporal relationship between onchocerciasis and epilepsy: a population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018.
50. Colebunders R, Hendy A, Mokili JL, Wamala JF, Kaducu J, Kur L, et al. Nodding syndrome and epilepsy in onchocerciasis endemic regions: Comparing preliminary observations from South Sudan and the Democratic

- Republic of the Congo with data from Uganda. *BMC Research Notes*. 2016; 9(1):1–9.
51. Kaiser C, Mmbando BP, Siewe Fodjo JN, Suykerbuyk P, Mnacho M, Kakorozya A, et al. Onchocerciasis-Associated epilepsy: Another piece in the puzzle from the Mahenge mountains, southern Tanzania. *Infectious Diseases of Poverty*. 2019; 8(1): 4–9.
52. Tumwine JK, Vandemaele K, Chungong S, Richer M, Anker M, Ayana Y, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of nodding syndrome in mundri county, southern Sudan. *African Health Sciences*. 2012; 12(3): 242–248.
53. Spencer PS, Schmutzhard E, Winkler AS, Health O. Nodding Syndrome in the Spotlight –placing recent findings in perspective. *Infectious Diseases of Poverty*. 2019; 33(7): 490–492.
54. Hotterbeekx A, Raimon S, Abd-Elfarag G, Carter J, Sebit W, Suliman A, et al. Onchocerca volvulus is not detected in the cerebrospinal fluid of persons with onchocerciasis-associated epilepsy. *Int J Infect Dis*. 2020; 91: 119-123.
55. Johnson TP, Tyagi R, Lee PR, Lee M, Johnson KR, Elkahloun A, et al. Nodding syndrome may be an autoimmune reaction to the parasitic worm Onchocerca volvulus. *Sci Transl Med*. 2017;9(377): 1–21.
56. Chesnais CB, Zoung-Bissek A, Tatah G, Nana-Djeunga HCKJ, Colebunders R, Boussinesq M. Primera evidencia de un estudio de cohortes en Camerún de que la oncocercosis induce epilepsia. 1er Int. Trabajo. *Oncocercosis Assoc. epilepsia*. 2017;15.
57. Mmbando BP, Suykerbuyk P, Mnacho M, Kakorozya A, Matuja W, Hendy A, et al. High prevalence of epilepsy in two rural onchocerciasis endemic villages in the Mahenge area, Tanzania, after 20 years of community directed treatment with ivermectin. *Infectious Diseases of Poverty*. 2018; 7(1):1–13.
58. Gumisiriza N, Mubiru F, Siewe Fodjo JN, Mbonye Kayitale M, Hotterbeekx A, Idro R, et al. Prevalence and incidence of nodding syndrome and other forms of epilepsy in onchocerciasis-endemic areas in northern Uganda

after the implementation of onchocerciasis control measures. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(1): 1–11.

59. Katarawa M, Lakwo T, Habumogisha P, Richards F, Eberhard M. Could neurocysticercosis be the cause of "onchocerciasis-associated" epileptic seizures? *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78: 400-01.

